



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：藥劑部

編輯：藥劑部臨床藥學組

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日  
101 年 1 月第 83 期

## 本期專題

1. 早產兒併發症
2. 藥物安全資訊

## 早產兒併發症

撰稿：梁雅惠總藥師；校稿：吳淑娟科主任

### 壹、前言

早產兒的發生率約佔所有懷孕的 8-10%，但卻佔新生兒死亡的 80%。<sup>1</sup> 隨著醫療進步，早產兒生存率提高，但由於早產兒器官尚未發育成熟，仍有許多併發症，且小孩與大人生理症狀全然不同，需要昂貴及全方位的醫療照護。本篇報告主要在簡介早產兒的定義、發生率及常見併發症。

### 貳、早產兒定義與發生率

早產兒係指懷孕週數滿 20 週，但未滿 37 週或出生體重低於 2500 克者；依據出生體重可分三類：低體重早產兒 (low birth weight, LBW)，出生體重小於 2500 克；非常低體重早產兒 (very low birth weight, VLBW)，出生體重小於 1500 克；極低體重早產兒 (extremely low birth weight, ELBW)，出生體重小於 1000 克；<sup>2</sup> 一般而言，出生體重愈低的早產兒面臨的問題通常愈多。台灣地區，每年約有近 20 萬名新生兒，以目前周產期死亡率（指死產或出生後七日內死亡者）15~20/1000，約為每年 2,504~3,338 名新生兒死亡，其中極低出生體重早產兒就佔了

75%以上，即每年約有 1,878~2,504 名極低體重早產兒死亡。<sup>1</sup>

### 參、發生早產之危險因子

早產發生的原因，目前僅有 50% 可以探知其相關因素，而懷孕年齡小於 18 歲或大於 40 歲、孕前體重不足、懷孕間隔太密、曾發生過早產或流產、營養狀況不良、抽煙、喝酒、使用成癮藥物、過度勞累、懷孕期間感染、妊娠毒血症、高血壓、多胞胎、前置胎盤、羊水過多或過少、子宮畸型等因素都是造成早產兒的原因。<sup>1</sup>

### 肆、早產兒常見併發症

早產兒因器官不成熟而產生許多問題，常見的併發症有呼吸窘迫症候群（respiratory distress syndrome, RDS）、呼吸暫停（apnea）、腦內出血（intracranial hemorrhage）、開放性動脈導管（patent ductus arteriosus, PDA）、壞死性腸炎（necrotizing enterocolitis, NEC）。<sup>2</sup>

#### 一、呼吸窘迫症候群（respiratory distress syndrome, RDS）

肺泡細胞的表面張力素（surfactant）缺乏或功能不佳是造成 RDS 之主要原因。表面張力素由第二型肺泡細胞所製造分泌，其分泌的能力隨著懷孕週數而逐漸成熟，一般要到懷孕 36 週才能達到應付體外生活的能力。因表面張力素的不足，會導致肺泡塌陷，在臨床上出現呼吸窘迫的現象。<sup>3</sup>

最好的預防方式即是避免早產，或產前 24 小時至 7 天內給予類固醇，可加速胎兒肺部的成熟及製造肺表面張力素，治療的劑量為 12 mg betamethasone 每 24 小時一次，共兩劑，6mg Dexamethasone 每 12 小時一次，共四劑。亦有研究顯示，可使用 hydrocortisone 500mg 每 12 小時一次，共四劑來取代，但目前效果並不確定。以 betamethasone 與 dexamethasone 相較，有研究顯示 betamethasone 較 dexamethasone 有較少死亡風險。<sup>4</sup>

治療的方式，除了給予連續式正壓呼吸輔助（continuous positive airway pressure, CPAP）維持氧氣外，另可給予表面張力素。目前在美國共有三種表面張力素製劑：poractant alfa, calfactant, beractant（Survanta®），本院有的品項為 beractant，是一種由牛肺萃取之天然表面活性劑，成分 67% 為磷脂質（25 mg/mL），中性脂質占 21%，蛋白質占 8%（surfactant proteins B, SP-B; surfactant proteins, SP-C），醣類占 2%。藥物外觀呈現白色至淺棕色液體，裝於一次使用之玻璃瓶，每瓶含 8 mL，需避光冷藏，限由醫師以氣管內處置使用。Survanta® 每次劑量為出生體重每公斤給予 4 mL；健保給付規定要求，新生兒因 RDS 須使用人工呼吸器，氧氣分率（FiO<sub>2</sub>）設定 40% 以上，仍無法使血氧 PaO<sub>2</sub> 大於 80 mmHg，或血管與肺泡之氧氣比（O<sub>2</sub> artery/O<sub>2</sub> alveoli）小於 0.2 者，出生後 48 小時內最多使用 4 個劑量。一般臨床上將劑量分四個等分，分四個不同姿勢給予。順序如下：

（一）頭和身體稍微向下約 30 度，頭和身體轉向右側。經導藥管緩緩注入第一個 1/4 劑量（3-5

秒)，完畢後以人工操作換氣，每分鐘 60 次，至少換氣 30 秒或達穩定狀態為止。

(二) 接下來將頭和身體轉向左側，緩緩注入第二個 1/4 劑量，其餘同上。

(三) 再來將頭和身體稍微向上約 30 度，頭和身體轉向右側。緩緩注入第三個 1/4 劑量，其餘同上。

(四) 最後將頭和身體轉向左側，緩緩注入最後 1/4 劑量，其餘同上。

## 二、呼吸暫停 (apnea)

呼吸停止係指超過 20 秒以上，或呼吸停止不滿 20 秒，但伴有心跳緩慢 (< 80/min) 或發紺 (cyanosis)。早產兒尤其是出生體重少於一公斤的極低體重嬰兒，很容易發生呼吸暫停的現象，以前認為是早產兒的呼吸中樞並未成熟，以致缺氧或血中二氧化碳分壓的改變，中樞感應遲鈍以致停止呼吸。現在認為早產兒的呼吸暫停，可能與血壓、感染，水、電解質平衡，及營養狀況等都有關係。

呼吸暫停可以分為三類，第一類為中樞性呼吸暫停 (central apnea)，指沒有呼吸的動作及空氣進入；第二類為阻塞性呼吸暫停 (obstructive apnea)，即只有呼吸的動作，但沒有氣體流經鼻孔；第三類為混合型呼吸暫停 (mixed apnea)，指合併有中樞性呼吸暫停及阻塞性呼吸暫停。<sup>3</sup>

發生呼吸暫停時應加強監測心跳、呼吸、血氧濃度。治療藥物以 methylxanthine 類為主，有 theophylline 及 caffeine。Caffeine 治療指數寬和副作用少，theophylline 用於呼吸暫停，首次劑量每公斤 4 mg，之後每天每公斤 4 mg，每 12 小時給予。<sup>5</sup>

## 三、腦內出血 (intracranial hemorrhage)

腦內出血好發於早產兒，體重越低越易發生，造成的病因可分血管內因素、血管本身因素及血管外因素。因懷孕週數少於 32-34 週的早產兒，其腦部的血流分佈主要在於室管膜下生長基質及大腦深部，因此任何會使血流增加的因素有可能使腦室周圍造成過度灌流；另外生產前後有中等程度缺氧的早產兒易失去自動調節，或是血液凝固障礙等都屬血管內因素。血管本身因素一般是因腦室周圍的微血管比較不成熟而易破裂。

25~50% 的病人不會有臨床症狀，而典型症狀為臨床狀況突然惡化，前囟門膨出、血壓下降，血球容積及血小板下降、抽筋；非特異症狀為肌肉張力降低或增加、自發動作減少、意識喪失或焦躁不安、呼吸暫停或呼吸窘迫惡化、體溫降低、心跳緩慢。一般使用超音波或電腦斷層攝影 (CT scan) 診斷，嚴重程度可分為四度：<sup>3</sup>

第一度：腦室管膜下出血。

第二度：腦室內出血，無腦室擴張。

第三度：腦室內出血，併有腦室擴張。

第四度：腦室內出血，併有腦實質出血。

第一度和第二度的出血可慢慢溶解而消失，第三度和第四度則易造成水腦。治療為維持腦部血流灌注，降低腦壓，避免造成血液碳酸過多、缺氧、酸血症，密切監測腦室變化，每天記錄頭圍及評估腦壓上升表徵，若腦室持續擴大，須考慮手術介入治療。

#### 四、開放性動脈導管 (patent ductus arteriosus, PDA)

所有胎兒在子宮時，氧氣、養分皆藉由血液循環經由胎盤給胎兒，同時也將自體循環產生的二氧化碳及廢物經由母體排出，胎兒體內無肺循環，來自母體含氧血送回心臟時，會造成胎兒肺部壓力升高，於是在主動脈與肺動脈之間產生一小段血管連接兩者，此段血管即為動脈導管。胎兒正常出生96小時動脈導管會自動閉合，部分胎兒無法自行關閉或關閉卻再次打開，造成主動脈的充氧血及肺動脈的缺氧血相混。早產兒之體重較輕、有呼吸窘迫症、液體輸注過多都是造成的因素。一般臨床症狀為呼吸快、心跳快、跳躍性脈搏、心雜音。

從病理生理學來看，動脈導管關閉的關鍵取決於血氧分壓 $\text{PaO}_2$ 和前列腺素 (prostaglandins E1 & E2) 的平衡，增加血氧濃度有助於導管閉合，反之前列腺素則會造成血管舒張。一般診斷最廣為使用為2-D超音波心臟動態攝影 (Echocardiography)，結合都普勒超音波 (Doppler ultrasonography)，治療方式有以下幾種：

- (一) 給予插管或儀器幫助呼吸以提高血氧濃度。
- (二) 限制水分的輸注，因水分会造成心臟及肺臟負擔，每天每公斤水分應限制在 100-120 mL。
- (三) 增加 Hct 至 40-50%，以提供組織氧氣供應。
- (四) Indomethacin 是最主要用於治療開放性動脈導管的藥物，抑制前列腺素合成酶，以達到動脈導管閉合。一次療程 3 劑，首次劑量為 0.2 mg/kg，接連 2 劑之劑量依出生年齡 (postnatal age, PNA) 決定，若 PNA < 48 小時給予第 1 劑，則第 2、3 劑之劑量為 0.1 mg/kg；若在 2-7 天內給，則第 2、3 劑的劑量為 0.2 mg/kg；在第 7 天之後給予，則第 2、3 劑的劑量則為 0.25 mg/kg。另外，若 urine output > 1 mL/kg/h，則給藥間隔 12 小時；若 urine output < 1 mL/kg/h，且 > 0.6 mL/kg/h，則給藥間隔 24 小時；若 urine output < 0.6 mL/kg/h 則停止給藥。近年亦有新的針劑—ibuprofen，機轉和 indomethacin 一樣，首次劑量為 10 mg/kg，之後每隔 24 小時給予 5 mg/kg，共三劑。相較 indomethacin，ibuprofen 造成腎臟損傷及胃腸出血的副作用較少，但有可能增加核黃疸機率，效果方面兩者相當。<sup>6</sup>

#### 五、壞死性腸炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)

壞死性腸炎為新生兒與早產兒極容易發生的併發症之一，造成原因並不是很清楚，像缺氧、缺血、感染、放置臍動靜脈插管、與餵食等都是重要的構成因素，一旦發生，死亡率與後遺症的發生機會也高。致病機轉為因腸道黏膜受損，造成細菌侵入受傷腸壁、發炎而形成腸壁積氣，以及腸壁壞死。約 90% 的 NEC 發生在早產兒，造成的病理原因如下：

- (一) 易引起腸壁缺血的情況：當缺血的狀況發生時，細胞內 xanthine dehydrogenase 會轉成 xanthine oxidase 並因此生成及堆積了 oxygen free radical，而 oxygen free radical 與腸道的傷害相關；
- (二) 致病性菌種的殖居：常見的菌種包括 *Klebsiella*, *E. coli*；
- (三) 腸道中含過多蛋白質：90-95% 的 NEC 發生在開始餵食後的新生兒，乃因餵食有利於腸內菌的繁殖，提供細菌營養，例如高滲透壓的配方奶或藥物就可能損傷腸道。早產兒的臨床表現為食慾變差、腹脹、活動力變差、體溫呼吸心跳不穩定、大便有潛血、或血便。治療先以內科療法處理，禁食 10-14 天，口胃管引流減壓，給予廣效性抗生素，若腹部 X 光檢查出現腹腔積氣的情形，或腹腔穿刺抽引發現有糞便或含膽汁樣的

抽出物，則需進行外科治療。<sup>3</sup>

## 六、早產兒視網膜症 (retinopathy of prematurity, ROP)

新生兒的視網膜血管從 16 週起由視神經盤向周邊視網膜方向發育，36 週時到達鼻側，40 週時到達顛側的週邊網膜；若早產，生長發育未成熟，視網膜的血管變化，起先是血管變粗、變彎曲，最後是出血與視網膜剝離，若到了視網膜剝離階段，視力將會受損，甚至完全失明。引起視網膜病變，構成的因素很多，例如早產及低出生體重、缺氧、過高的血內氧氣分壓、使用呼吸器較久 (>7 天)、感染、酸中毒與組織傷害之後產生的自由離子等，都是主要構成因素。

一般常發生在受孕後週數 35~45 週，症狀較輕者大多可自行好轉，較嚴重者易出現青光眼、斜視、高度近視等，需要密切追蹤。患者可接受冷凍療法 (cryotherapy)，或雷射治療 (photocoagulation)，使不正常的血管萎縮。<sup>2,3</sup>

## 伍、結論

早產兒因器官都尚未成熟而有許多併發症，需要醫療跨領域團隊照護，藥師身為其中一員，應對早產兒多加認識，以期能全面進行藥事照護。

## 陸、參考資料

1. 早產兒基金會。認識早產兒。Available at <http://www.pbf.org.tw/html/c01.asp>. Accessed December, 2011.
2. UpToDate online 17.1: Short-term complications of the premature infant.
3. 洪漢陽。臨床新生兒科學。臺北：嘉洲出版社，2006; 157-741.
4. UpToDate online 17.1: Antenatal use of corticosteroids in women at risk for preterm delivery.
5. UpToDate online 17.1: Management of apnea of prematurity.
6. 李美珊、吳淑娟、楊瑛碧。早產兒動脈導管閉鎖不全病例探討。藥學雜誌 2009；25 第 25 卷第 1 期：57-62.

## 藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

### 壹、美國 FDA 發佈 Multaq (dronedarone) 會增加嚴重心血管風險，甚至死亡

FDA 完成一項回顧性研究，發現 Multaq 用於持續性 (permanent) 心房纖維顫動的病人 (Atrial fibrillation, AF)，會增加嚴重心血管風險，甚至死亡。這項回顧報告是根據兩個臨床試驗 (PALLAS, ATHENA) 結果推斷的。因此，Multaq 藥品的仿單更改項目如下：

- (一) 由於 Multaq 所造成的心血管死亡、中風、心衰竭的風險增加兩倍以上，因此醫療專業人員不應開立本藥給持續性心房纖維顫動的病人。
- (二) 醫療專業人員應該至少每 3 個月監測病人心電圖。如果發現病人出現 AF，應該停用 Multaq 或進行心律轉換。
- (三) Multaq 主要處方給非持續性心房纖維顫動者 (或稱 paroxysmal AF, persistent AF) 以降低住院天數。
- (四) 使用 Multaq 之個案也應接受適當的抗血栓治療。

### 貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. FDA Drug Safety Communication: Multaq (dronedarone): Drug Safety Communication - Increased Risk of Death or Serious Cardiovascular Events. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm264204.htm> Accessed Dec, 2011.